

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21592089

研究課題名（和文） 子宮内膜症・エストロゲン依存性婦人科腫瘍の発生・進展機構の分子的解明

研究課題名（英文） The study on the molecular mechanisms of development of endometriosis and estrogen-dependent gynecologic cancer

研究代表者

矢野 哲 (YANO TETSU)

東京大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：90251264

研究成果の概要（和文）：乳癌関連遺伝子 DBC1 は ERβ と核内で複合体を形成し、ERβ の転写活性化能を阻害することが示された。乳腺や卵巣などの ERβ 含有組織において、DBC1 は ERβ の転写活性に抑制的に作用することにより造腫瘍作用を発揮すると考えられる。また DBC1 は、癌抑制遺伝子 BRCA1 の C 末端の BRCT と結合しその転写活性化能を抑制し、BRCA1 依存性の生存促進因子 SIRT1 の発現を抑制するという別経路による造腫瘍性機能も示した。一方、多能性転写因子 TFII-I は BRCT と結合しその転写活性化能を促進し、SIRT1 の発現を促進するという抗腫瘍性機能を示した。DBC1 の造腫瘍性機能と TFII-I の抗腫瘍性機能のさらなる検討は乳癌発症メカニズムの解明に寄与すると期待される。次に、SNP タイピングアレイと発現マイクロアレイを用いた解析において、上皮性卵巣癌は各組織型により、特に明細胞腺癌と漿液性腺癌の間で染色体コピー数異常と遺伝子発現プロファイルが大きく異なった。これは、各組織型特有の治療戦略を検討していく上で有用であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The expression of DBC1 (deleted in breast cancer 1), a putative tumor-suppressor gene, negatively regulates the ligand-dependent transcriptional activation function of ERβ which appears to protect against the mitogenic effect of estrogen in breast tissue. The expression of DBC1 also represses the transcriptional activation function of BRCT and inhibits the transactivation of SIRT1 promoter mediated by BRCA1. In contrast, the expression of TFII-I, a multifunctional transcriptional factor, stimulates the transcriptional activation function of BRCT and enhances the transactivation of SIRT1 promoter mediated by BRCA1. These results suggest that DBC1 may be tumorigenic and TFII-I may be antitumorigenic, and have important implications to understand the development of breast cancer. In epithelial ovarian cancer, SNP array and DNA microarray reveal that chromosomal instability and gene expression profiles depend on the histological type, which may serve as a reference to determine a treatment strategy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：エストロゲン、受容体、卵巣癌、子宮内膜癌、乳癌、マイクロアレイ、BRCA1
SIRT1

1. 研究開始当初の背景

子宮内膜症、子宮内膜癌、子宮頸部腺癌、卵巣癌、乳癌は、近年、生活習慣の欧米化あるいは少子・晩婚化に伴い罹患率が増加しており、この一部はエストロゲン依存性に増殖・分化する。さらに、不妊症治療の普及に伴い、前癌病変である子宮内膜増殖症の段階で発見される若年症例も増加している。これら婦人科腫瘍の発生および予後決定に関わる分子マーカーについては、最近報告されつつあるものの、未だ明確に同定されていない。エストロゲンは、核内受容体を介して様々な腺細胞・上皮性細胞の増殖・分化の制御に関わり、子宮内膜癌、卵巣癌、乳癌においては、エストロゲン受容体 (ER) の発現が治療法および予後を決定する上で重要な因子の一つになっている。エストロゲンの生理作用は、その特異的な核内受容体 ER を介した標的遺伝子の転写制御により発揮される。近年、核内受容体による転写開始には、RNA ポリメラーゼ II を中核とした基本転写装置を仲介する転写共役因子群の存在が必須であることが示されてきた。エストロゲンの作用はエストロゲンの濃度、ER の組織内発現量のみでは規定されず、組織特異的である。このエストロゲンの有する組織固有の機能には、機能標的遺伝子の発現、ER α ・ER β 発現の分布の差、ER の転写促進能、ER の転写共役因子などにおける組織特異性が関与すると考えられる。さらなる ER α ・ER β 特異的新規転写共役因子の同定は、エストロゲンを介するホルモン依存性腫瘍の発生のメカニズムの解明につながる。一方、癌抑制遺伝子 BRCA1 は家族性乳癌・卵巣癌の原因遺伝子として知られており、DNA 修復・転写制御に関連し ER α と相互作用するが、その機能は未だに不明な点が多い。BRCA1 は 1863 アミノ酸からなる核蛋白で、その C 末端に転写活性化能をもつ BRCT domain を有する。家族性乳癌でみられる BRCA1 の遺伝子変異は、この BRCT domain に頻発する。BRCA1 は抗老化因子 SIRT1 の発現を増強し、細胞死を促進する機能が報告されている。BRCA1 と新規に複合体を形成する蛋白の同定は、エストロゲン依存性腫瘍の発症のメカニズム解明につながる。DBC1 (deleted in breast cancer 1) は、Representational differential analysis により染色体 8p21 から同定された乳癌抑制候補遺伝子である。現在までのところ DBC1 のもつ生物学的機能については、1) 細胞死の際に N 末端が切断され核内から細胞質へ移動し、さらにミトコンドリア内へと移動し細胞死を促進する、2) 抗老化因子 SIRT1 と結合し p53 依存性細胞死を促進する、3) ER α と結合し ER α の安定化に寄

与すると同時にエストロゲン非依存性の細胞死を促進する、4) androgen receptor (AR) と結合しアンドロゲン依存的転写活性を促進する、ということが知られているが、乳癌の発症機序を考える上でも DBC1 のさらなる機能解析は重要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、エストロゲン依存性婦人科腫瘍の発生・進展に関わる新規標的分子を探索し、その臨床的意義の解明と治療への応用を検討することにある。本研究の目的は 2 つに分けられる。一つは ER と相互作用し、エストロゲンのもつ造腫瘍能を介してエストロゲン依存性婦人科腫瘍の発生・進展に関与する新規標的分子の探索である。DBC1 は乳癌において欠損しているゲノム領域から同定され、抗腫瘍機能と造腫瘍機能の二面性を有する可能性が指摘されているが、その詳細は明らかでない。ER はエストロゲン依存的転写活性化能を有し、ER α は細胞増殖促進的に作用し、ER β は細胞増殖抑制的に作用する。DBC1 は ER α の発現量調節に関与しているが、我々は ER β と DBC1 が結合することを見出し、その相互作用についての機能解析を行った。BRCA1 は DNA 修復関連の癌抑制遺伝子で、生殖細胞レベルの変異保持者は乳癌・卵巣癌発症の生涯リスクが高いとされている。近年、BRCA1 変異性乳癌・卵巣癌症例が PARP 阻害剤による分子標的治療に高感受性であることが注目され、更なる分子機構の解明が望まれる。我々は、乳癌関連遺伝子産物 DBC1・多能性転写因子 TFII-I と BRCA1 との新規複合体を同定し、この複合体の細胞周期調節・細胞死経路における役割を検討した。第二の目的は、婦人科腫瘍の発生・進展に関与する遺伝子のマイクロアレイによる網羅的解析である。これは、RNA レベルにおいて発現異常を認める遺伝子を網羅的に探索し、発癌に関わる遺伝子を同定し、臨床像と比較することにより、その遺伝子発現の異常の意義を明らかにするものである。さらに、SNP 解析アレイを用いてゲノムコピー数の網羅的解析を行ない、ゲノムレベルでの発癌に関与する遺伝子の同定を目指す。ゲノムコピー数の網羅的解析に用いる SNP 解析アレイは、従来の comparative genome hybridization (CGH) 解析では見落とされていた LOH の検出が可能となる。卵巣癌は発症率に比して致死率が高く、婦人科癌において最も死亡率の高い悪性腫瘍である。同じ卵巣上皮由来でありながら、多数の組織型が存在し、分子生物学的にも多様であるため、その発癌過程の相違には未知の部分も多い。本研

究では高解像度 SNP タイピングアレイと発現マイクロアレイ技術を用いて染色体コピー数異常及び遺伝子発現異常を網羅的に解析することにより、いまだ遺伝子背景の不明な部分の多い明細胞腺癌を中心に各組織型に特徴的な発癌のメカニズムを検討した。

3. 研究の方法

(1) ER β と DBC1 との相互作用について機能解析を行った。【方法】①ER α あるいは ER β と DBC1 とのタンパク間結合は、GST pull down 法、免疫沈降法、および蛍光免疫染色法により検討した。②ER の転写活性化能を、ルシフェラーゼ活性の測定により検討した。③細胞のアポトーシス誘導能に関しては FACS 解析により検討した。

(2) DBC1・TFII-I と BRCA1 との新規複合体を同定し、この複合体の細胞周期調節・細胞死経路における役割を検討した。【方法】

①Hela 細胞内における DBC1 あるいは TFII-I と BRCA1 の複合体形成能を免疫沈降法にて検討した。②DBC1・TFII-I と BRCT とのタンパク間結合は、GST pull down 法により検討した。③ルシフェラーゼアッセイにて DBC1・TFII-I と BRCA1 あるいは SIRT1 の相互作用による転写活性化能への影響を検討した。

(3)卵巣癌に対し、染色体コピー数異常及び遺伝子発現異常を網羅的に解析した。【方法】対象は卵巣癌の主な組織型である漿液性腺癌、明細胞腺癌、類内膜腺癌を中心とした 65 例の卵巣癌臨床検体とし、SNP タイピングアレイを用いて網羅的かつ高解像度にアレルの染色体コピー数異常を解析するとともに、発現アレイを用いて遺伝子発現異常を網羅的に解析した。

4. 研究成果

(1) ①ER α 、ER β と DBC1 は、乳癌細胞株 T47D の核内においてエストロゲン非依存的に複合体を形成した。ER α の C 末端、ER β の N 末端および C 末端と DBC1 の N 末端が結合し、結合様式は ER のサブタイプにより異なった。②ER β の転写活性化能は DBC1 の共発現により抑制されたが、siRNA による DBC1 のノックダウンにより ER β の転写活性化能抑制は解除された。一方、ER α の転写活性化能は DBC1 の共発現により抑制されなかった。③乳癌細胞株 MDA-MB-231 において、siRNA により DBC1 をノックダウンすると、ER β 特異的リガンドである DPN 処理によりアポトーシスが促進された。

すなわち、DBC1 は ER β と核内で複合体を形成し、ER β の転写活性化能を阻害することにより、転写抑制因子として作用することが示された。乳腺や卵巣などの ER β 含有組織において、DBC1 が ER β の転写活性に抑制的に

作用することにより、ホルモン依存性造腫瘍に關与する可能性が示唆された。

(2) ①DBC1 あるいは TFII-I は BRCA1 と内在性複合体を形成した。②DBC1 あるいは TFII-I は BRCT と直接的に結合した。③BRCT および SIRT1 の転写活性化能は DBC1 の共発現により抑制された。一方、BRCT および SIRT1 の転写活性化能は TFII-I の共発現により促進された。

すなわち、DBC1・TFII-I と BRCA1 との新規転写複合体を同定した。DBC1 は BRCT の活性を抑制し、また BRCA1 のもつ SIRT1 の発現増強作用を抑制することにより造腫瘍作用を発揮すると考えられる。逆に、TFII-I は BRCT の活性を促進し、また BRCA1 のもつ SIRT1 の発現増強作用も促進することにより抗腫瘍作用を発揮すると考えられる。

(3) SNP タイピングアレイを用いることで、ゲノム全体にわたり網羅的かつ高解像度にアレル別の絶対コピー数推定による染色体増加領域、ホモ欠失領域、LOH 領域および UPD/UPD 領域を同定した。ホモ欠失領域は 6 例 9 ヶ所、UPD 領域は 34 例 141 ヶ所に存在しており、正常 DNA のコントロールを用いた SNP タイピングアレイがこれらの異常の同定に極めて有効であった。各組織型におけるコピー数異常、発現異常を比較すると、漿液性腺癌では進行期によらず、各シグナル経路の遺伝子群を含めたコピー数異常の程度が強かった。明細胞腺癌ではコピー数異常が少ないものの、異常の多くは腕全域に及んでいた。類内膜腺癌において、早期癌では明細胞腺癌に、進行癌では漿液性腺癌に類似した染色体コピー数異常や発現プロファイルを呈した。

すなわち、上皮性卵巣癌は同じ卵巣上皮由来でありながら、各組織型によって、特に明細胞腺癌と漿液性腺癌の間において、染色体コピー数異常や遺伝子発現プロファイルが大きく異なることが明らかになった。これは癌の発生過程においても組織型間で相違があることを示唆しており、今後の各組織型特有の治療戦略を検討していく上で有用であると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 11 件、すべて査読有)

1. Tanikawa M, Wada-Hiraike O, Nakagawa S, Shirane A, Hiraike H, Koyama S, Miyamoto Y, Sone K, Tsuruga T, Nagasaka K, Matsumoto Y, Ikeda Y, Shoji K, Oda K, Fukuhara H, Nakagawa K, Kato S, Yano T, Taketani Y. Multifunctional transcription factor TFII-I is an activator of BRCA1 function. Br J Cancer 104: 1349-1355,

- 2011.
2. Maeda D, Chen X, Guan B, Nakagawa S, Yano T, Taketani Y, Fukayama M, Wang TL, Shih IeM. Rsf-1 (HBXAP) expression is associated with advanced stage and lymph node metastasis in ovarian clear cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 30: 30-35, 2011.
 3. Maeda D, Ota S, Takazawa Y, Ohashi K, Mori M, Imamura T, Nakagawa S, Yano T, Taketani Y, Fukayama M. Mucosal carcinoma of the fallopian tube coexists with ovarian cancer of serous subtype only: a study of Japanese cases. *Virchows Arch* 457:597-608, 2010.
 4. Nagasaka K, Pim D, Massimi P, Thomas M, Tomaić V, Subbaiah VK, Kranjec C, Nakagawa S, Yano T, Taketani Y, Myers M, Banks L. The cell polarity regulator hScrib controls ERK activation through a KIM site-dependent interaction. *Oncogene* 29: 5311-5321, 2010.
 5. Maeda D, Mao TL, Fukayama M, Nakagawa S, Yano T, Taketani Y, Shih IeM. Clinicopathological Significance of Loss of ARID1A Immunoreactivity in Ovarian Clear Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci* 11:5120-5128, 2010.
 6. Maeda D, Takazawa Y, Ota S, Takeuchi Y, Seta A, Nakagawa S, Yano T, Taketani Y, Fukayama M. Bilateral microscopic adenocarcinoma of the fallopian tubes detected by an endometrial cytologic smear. *Int J Gynecol Pathol* 29:273-277, 2010.
 7. Hiraike H, Wada-Hiraike O, Nakagawa S, Koyama S, Miyamoto Y, Sone K, Tanikawa M, Tsuruga T, Nagasaka K, Matsumoto Y, Oda K, Shoji K, Fukuhara H, Saji S, Nakagawa K, Kato S, Yano T, Taketani Y. Identification of DBC1 as a transcriptional repressor for BRCA1. *Br J Cancer* 102:1061-1067, 2010.
 8. Koyama S, Wada-Hiraike O, Nakagawa S, Tanikawa M, Hiraike H, Miyamoto Y, Sone K, Oda K, Fukuhara H, Nakagawa K, Kato S, Yano T, Taketani Y. Repression of estrogen receptor beta function by putative tumor suppressor DBC1. *Biochem Biophys Res Commun* 392:357-362, 2010.
 9. Murayama-Hosokawa S, Oda K, Nakagawa S, Ishikawa S, Yamamoto S, Shoji K, Ikeda Y, Uehara Y, Fukayama M, McCormick F, Yano T, Taketani Y, Aburatani H. Genome-wide single-nucleotide polymorphism arrays in endometrial carcinomas associate extensive chromosomal instability with poor

prognosis and unveil frequent chromosomal imbalances involved in the PI3-kinase pathway. *Oncogene* 29:1897-1908, 2010.

10. Shoji K, Oda K, Nakagawa S, Hosokawa S, Nagae G, Uehara Y, Sone K, Miyamoto Y, Hiraike H, Hiraike-Wada O, Nei T, Kawana K, Kuramoto H, Aburatani H, Yano T, Taketani Y. Reply, Somatic mutations are present in all members of the AKT family in endometrial carcinoma. *Br J Cancer*. 101:1220-1221, 2009.
11. Shoji K, Oda K, Nakagawa S, Hosokawa S, Nagae G, Uehara Y, Sone K, Miyamoto Y, Hiraike H, Hiraike-Wada O, Nei T, Kawana K, Kuramoto H, Aburatani H, Yano T, Taketani Y. The oncogenic mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in endometrial carcinomas. *Br J Cancer*. 101:145-148, 2009.

〔学会発表〕（計 37 件）

1. 谷川道洋、平池 修、中川俊介、矢野 哲、武谷雄二：転写因子 DBC1・TFII-I の相互作用が、癌抑制遺伝子 BRCA1 の機能解析及びアポトーシスへ寄与する 第 70 回日本癌学会学術総会 2011 年 10 月 名古屋
2. 檜山智子、織田克利、矢野 哲、武谷雄二：K-Ras 変異を有する子宮体癌における PI3K-Akt/mTOR 阻害剤と MEK 阻害剤併用の効果の検討 第 70 回日本癌学会学術総会 2011 年 10 月 名古屋
3. 宮坂亜希、織田克利、中川俊介、平池 修、矢野 哲、武谷雄二：卵巣類内膜腺癌における BRCA1/2 を含む癌抑制遺伝子の染色体欠失領域(LOH)の同定 第 70 回日本癌学会学術総会 2011 年 10 月 名古屋
4. 織田克利、上原ゆり子、中川俊介、平池 修、矢野 哲、上妻志郎、武谷雄二：上皮性卵巣癌における BRCA1/2 を含む癌抑制遺伝子の染色体欠失領域 (Loss of Heterozygosity; LOH)の同定 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会 2011 年 8 月 大阪
5. 池田悠至、織田克利、中川俊介、平池 修、矢野 哲、上妻志郎、武谷雄二：SNP (single nucleotide polymorphism) Typing Array を用いたゲノム解析による子宮体部・卵巣同時発生癌の新たな診断方法～転移か同時発生原発癌か～ 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会 2011 年 8 月 大阪
6. 平池春子、平池 修、織田克利、中川俊介、矢野 哲、武谷雄二：乳癌抑制候補遺伝子産物 BRCA1 は乳癌において核異型度と関連し HER2 発現と逆相関する

- 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会
2011 年 8 月 大阪
7. 平池 修、小山 哲、織田克利、中川俊介、矢野 哲、武谷雄二：抗老化分子 SIRT1 およびその調節因子 DBC1 の正常ヒト子宮内膜における発現 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会 2011 年 8 月 大阪
 8. 庄司恵子、織田克利、中川俊介、平池 修、矢野 哲、上妻志郎、武谷雄二：PI3K-Akt/mTOR 経路を標的とした子宮体癌における分子標的治療戦略 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会 2011 年 8 月 大阪
 9. 櫻山智子、織田克利、中川俊介、平池 修、矢野 哲、上妻志郎、武谷雄二：子宮体癌における PI3K-Akt/mTOR 経路阻害剤と MAPK 経路阻害剤の併用療法による抗腫瘍効果の検討 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会 2011 年 8 月 大阪
 10. 谷川道洋、平池 修、織田克利、中川俊介、矢野 哲、武谷雄二：家族制乳癌・卵巣癌原因遺伝子 BRCA1 新規複合体の機能解析～BRCA1・TFII-I・DBC1 複合体は細胞周期調節能を持ちアポトーシス経路において重要な役割を担う～ 第 63 回日本産科婦人科学会学術講演会 2011 年 8 月 大阪
 11. 織田克利、庄司恵子、中川俊介、平池 修、川名 敬、蔵本博行、矢野 哲、武谷雄二：子宮体癌における Ras-PI3K/mTOR 経路を標的とした治療法とそのバイオマーカー 第 48 回日本癌治療学会学術集会 2010 年 10 月 京都
 12. 平池春子、平池 修、中川俊介、織田克利、佐治重衡、矢野 哲、武谷雄二：DBC1 は BRCA1 との結合を介し生存促進因子 SIRT1 の活性を直接抑制する 第 69 回日本癌学会学術総会 2010 年 9 月 大阪
 13. 織田克利、中川俊介、庄司恵子、池田悠至、細川さつき、宮本雄一郎、平池 修、蔵本博行、石川俊平、山本尚吾、油谷浩幸、矢野 哲、武谷雄二：子宮体癌における遺伝子発現異常に基づいた分子標的治療法の探索 第 69 回日本癌学会学術総会 シンポジウム 2010 年 9 月 大阪
 14. 谷川道洋、平池 修、織田克利、中川俊介、矢野 哲、武谷雄二：基本転写因子 TFII-I は家族性乳癌・卵巣癌原因遺伝子産物 BRCA1 の C 末端と結合し相互作用することで細胞の正常な発育に寄与する 第 69 回日本癌学会学術総会 2010 年 9 月 大阪
 15. 櫻山智子、織田克利、中川俊介、平池 修、油谷浩幸、矢野 哲、武谷雄二：卵巣漿液性腺癌における p53, Rb, p16INK4a/ARF 遺伝子の染色体コピー数異常 第 69 回日本癌学会学術総会 2010 年 9 月 大阪
 16. 織田克利、細川さつき、中川俊介、平池修、川名 敬、油谷浩幸、矢野 哲、武谷雄二：子宮体癌における染色体不安定性と RAS-PI3K 経路の活性化 第 15 回日本病態プロテアーゼ学会学術集会 2010 年 8 月 大阪
 17. Wada-Hiraike O, Koyama S, Yano T, Taketani Y: Repression of estrogen receptor β function by putative tumor suppressor DBC1. 92nd Annual Meeting of the Endocrine Society: San Diego, USA, June 2010.
 18. 織田克利、細川さつき、中川俊介、平池修、川名 敬、矢野 哲、武谷雄二：子宮体癌における染色体不安定性の分類に基づく Ras-PI3K 経路活性化機序の解明 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 2010 年 4 月 東京
 19. 宮本雄一郎、中川俊介、平池 修、織田克利、矢野 哲、武谷雄二：ヒト癌抑制蛋白 hScrib の発現は卵巣明細胞腺癌で著明に低下している 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 2010 年 4 月 東京
 20. 谷川道洋、平池 修、小山 哲、平池春子、織田克利、中川俊介、矢野 哲、武谷雄二：転写因子 TFII-I は乳癌・卵巣癌原因遺伝子産物 BRCA1 の C 末端と結合し相互作用することで細胞の正常な発育に寄与する 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 2010 年 4 月 東京
 21. 平池春子、平池 修、織田克利、中川俊介、矢野 哲、武谷雄二：DBC1 は BRCA1 との結合を介し生存促進因子 SIRT1 の活性を直接抑制する 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 2010 年 4 月 東京
 22. 小山 哲、平池 修、織田克利、中川俊介、矢野 哲、武谷雄二：乳癌抑制遺伝子 DBC1 は ER β の転写活性化能を抑制する 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 2010 年 4 月 東京
 23. 細川さつき、織田克利、中川俊介、上原ゆり子、矢野 哲、武谷雄二：子宮体癌ではマイクロサテライト不安定性ではなく高度の染色体不安定性が予後不良と相関する 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 2010 年 4 月 東京
 24. Koyama S, Hiraike O, Kato S, Yano T, Taketani Y: Regulation of estrogen receptor β function by putative tumor suppressor DBC1. 14th International Congress of Endocrinology: Kyoto, Japan, March 2010.

25. 鶴賀哲史、川名 敬、織田克利、有本貴英、土谷 聡、清水孝之、中川俊介、八杉利治、大須賀 穰、矢野 哲、上妻志郎、武谷雄二：卵巣明細胞腺癌 I・II 期の予後因子の検討 子宮内膜症との関連から 第 47 回日本癌治療学会学術集会 2009 年 10 月 横浜
26. 平池春子、平池 修、中川俊介、谷川道洋、庄司恵子、宮本雄一郎、曾根献文、鶴賀哲史、松本陽子、織田克利、佐治重衡、矢野 哲、武谷雄二：癌抑制遺伝子 BRCA1 と相互作用する DBC1 の機能解析 第 68 回日本癌学会学術総会 2009 年 10 月 横浜
27. 池田悠至、織田克利、中川俊介、平池 修、川名 敬、油谷浩幸、矢野 哲、武谷雄二：子宮体癌における K-Ras, NF1 遺伝子領域の染色体コピー数異常 第 68 回日本癌学会学術総会 2009 年 10 月 横浜
28. 庄司恵子、織田克利、中川俊介、平池 修、川名 敬、油谷浩幸、矢野 哲、武谷雄二：子宮体癌における AKT1(E17K)遺伝子変異の解析 第 68 回日本癌学会学術総会 2009 年 10 月 横浜
29. 宮本雄一郎、中川俊介、平池 修、織田克利、矢野 哲、武谷雄二：ショウジョウバエ癌抑制遺伝子のヒトホモログである hScrib は卵巣明細胞腺癌にて著明に発現低下している 第 68 回日本癌学会学術総会 2009 年 10 月 横浜
30. 庄司恵子、織田克利、川名 敬、中川俊介、矢野 哲、上妻志郎、武谷雄二：アロマターゼインヒビターが奏効した低悪性度子宮内膜間質肉腫の一例 第 46 回日本婦人科腫瘍学会学術集会 2009 年 7 月 新潟
31. 曾根献文、中川俊介、平池 修、織田克利、矢野 哲、武谷雄二：HPV6 によりユビキチン化を受ける癌抑制蛋白 hScrib のアポトーシス進行への関与 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会 2009 年 4 月 京都
32. 織田克利、庄司恵子、中川俊介、矢野 哲、武谷雄二：PIK3CA 遺伝子変異による PI3K 経路活性化は浸潤癌への悪性転化を促進する 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会 2009 年 4 月 京都
33. 庄司恵子、織田克利、細川さつき、中川俊介、上原ゆり子、矢野 哲、武谷雄二：子宮体癌における Microsatellite Instability (MSI) は Ras-PI3K 経路の遺伝子変異と相関する 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会 2009 年 4 月 京都
34. 平池春子、平池 修、小山 哲、中川俊介、矢野 哲、武谷雄二：癌抑制遺伝子 BRCA1 と結合する DBC1 の相互作用に

ついでに検討 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会 2009 年 4 月 京都

35. 長谷川亜希子、大須賀 穰、矢野 哲、武谷雄二：Tunicamycin (TM) は子宮内膜症間質細胞における TRAIL 誘導性アポトーシスを特異的に増強する 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会 2009 年 4 月 京都
36. 小山 哲、平池 修、宮本雄一郎、平池春子、曾根献文、中川俊介、矢野 哲、武谷雄二：DCB1(deleted in breast cancer 1)のホルモン依存性腫瘍発症への関与に関する基礎的検討 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会 2009 年 4 月 京都
37. Shoji K, Oda K, Hosokawa S, Nakagawa S, Uehara Y, Kawana K, Fujii T, Yano T, McCormick F, Aburatani H, Taketani Y: Microsatellite instability correlates with co-occurring mutations in the phosphatidylinositol 3-kinase pathway in endometrial adenocarcinomas. 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research: Denver, USA, April 2009.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

矢野 哲 (YANO TETSU)
 東京大学・医学部附属病院・准教授
 研究者番号：90251264

(2) 研究分担者

中川俊介 (NAKAGAWA SHUNSUKE)
 東京大学・医学部附属病院・助教
 研究者番号：70270874

平池 修 (HIRAIKE OSAMU)
 東京大学・医学部附属病院・助教
 研究者番号：20529060

(3) 連携研究者